Aus dem Hygienischen Institut der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. Selter.

Das serologische Verhalten kulturell verschiedenartiger Colistämme

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

Vorgelegt am 21. Febr. 1938 von

Helmut Verhoeven

aus Essen/Ruhr.

Druck: Lengericher Handelsdruckerei, Lengerich i. W.

Referent: Prof. Dr. Selter
Korreferent: Prof. Dr. Schulemann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546405_0082

Während bei einigen Bakteriengruppen eine weitgehende Klarheit über die serologischen Verhältnisse herrscht, findet man bei Colibakterien in dieser Hinsicht durchaus nicht übereinstimmende Ansichten. Das Verdienst von K r u s e war es, in der Ruhrbazillengruppe als erster auf rein serologischer Grundlage ein Einteilungsprinzip geschaffen zu haben, das richtunggebend gegenüber allen anderen Einteilungen auf kultureller Basis war. Für die Typhus-, Paratyphus-, Enteritisgruppe haben White ud Kaufmann durch das Schema der Antigenstruktur weitgehende Klarheit über die serologischen Beziehungen der Typen untereinander in Uebereinstimmung mit ihrem kulturellen Verhalten geschaffen. Bei der Coligruppe sind auch vielfach Versuche unternommen worden, diese Bakterien serologisch aufzuteilen, im einzelnen wird weiter unten über diese Untersuchungen zu berichten sein. In noch höherem Grade als bei den eigentlichen Colibakterien ist eine solche Lücke in der Kenntnis der serologischen Verhältnisse bei den Keimen vorhanden, die unter der Bezeichnung Paracoli, Coli imperfectum, Blaukeime und Keime der Intermediusgruppe in der Literatur geführt werden, nach systematischen Gesichtspunkten aber zur Gattung Coli gerechnet werden müssen.

Die Aufgabe vorliegender Arbeit ist es, kulturell eingehend bearbeitete Coli- und Paracolistämme in ihrem agglutinatorischen Verhalten gegen Coliseren zu prüfen.

In der Literatur finden wir zum ersten Mal Versuche zur Coli-Agglutination um 1900 erwähnt. Bereits 1898 fand P f a u n d l e r, daß die Mischung von Blutseren an Coli-Cystitis, -Peritonitis und -Enteritis leidender Kinder mit den aus dem Urin dieser Kinder gewonnenen Bakterien in allen Fällen

Agglutination ergab. Eingehende serologische Untersuchungen mit Colistämmen machte Rothenberger (1900). Er betonte, wie vorher Pfaundler, daß das Serum eines mit Colibazillen infizierten Tieres nur sehr schwer den homologen Stamm agglutiniert. Rothenberger verwandte nicht nur echte Colistämme, da er durch die Serumreaktionen die typischen von den nichttypischen Coli differenzieren wollte. Dabei gab er aber keine Erläuterung über die biochemischen Eigenschaften seiner typischen und atypischen Stämme. Zur Immunisierung verwandte er 23 Kaninchen, eine Ziege und ein Pferd. Zuerst wurden Aufschwemmungen abgetöteter Bakterien gespritzt und zwar subkutan; wenn trotz großer Dosen der Erfolg nur gering war, benutzte Rothenberger lebende Bouillonkulturen. Die Technik seiner Agglutinationsversuche war folgende: Das Serum des steril von den Tieren entnommenen Blutes wurde mit steriler Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 20, 1 : 80, 1 : 200 verdünnt. Dann wurden eine Oese der Verdünnung und eine Oese der Bakterienaufschwemmung auf einem fettfreien Deckglas zusammengebracht und die beiden Tropfen mit einer Platinnadel vermischt. Als positiv galt nur deutliche Haufenbildung. Das Ergebnis seiner Untersuchungen mit 40 Stämmen und 15 Seren war folgendes: 6 Sera zeigten gar keine Agglutination, 3 Sera agglutinierten den homologen Stamm allein und weitere 6 Sera zeigten Agglutination mit anderen Stämmen. Ungefähr zur gleichen Zeit erschienen Arbeiten von Jatta und Radziewsky (1900), die sich in Ausführungstechnik und Ergebnissen kaum von denen Rothenbergers unterscheiden. Weitere Arbeiten über eine serologische Differenzierung der Coligruppe finden wir erst wieder 1910. Amiradzibi stellte Versuche an 5 Meerschweinchen an und fand fast immer nur eine Agglutination des homologen Stammes. Gleiche Ergebnisse hatten Altmann und Rauth (1910).

In neuerer Zeit sind die Untersuchungen von György (1920) über Coliagglutination von besonderer Bedeutung. Es wurden in dieser Arbeit nur atypische Coli- oder Paracoli

untersucht, die Milchzucker nicht spalteten und zwar innerhalb von 8 Tagen. Das kulturelle Verhalten der Stämme prüfte Verfasser auf Lakmus-Kohlehydrat-Agar-Platten. Nach dem Spaltungsvermögen der untersuchten Paracolistämme gegenüber den Kohlehydraten und den alkoholischen Derivaten, teilte György die Stämme in bestimmte Gruppen ein, die untereinander genau zu unterscheiden sind.

Für seine Versuche verwandte György teils bezogene, teils selbst hergestellte Kaninchenseren. Dabei betont auch er die Schwierigkeit, Immunseren mit brauchbarem Titer herzustellen. Meistens wurden die Tiere vier- bis fünfmal mit abgetöteten und später mit lebenden Stämmen, die allerdings oft durch eine kurze Erhitzung auf 60° abgeschwächt waren, intravenös gespritzt. Oft gelang es überhaupt nicht, den gewünschten Titer zu erreichen. Viele Tiere waren hochgradig abgemagert oder gingen ein. Trotzdem wurden ziemlich hohe Titerwerte erreicht. Praktisch wurden die Agglutinationen so durchgeführt, daß zunächst in einem Vorversuch die Titergrenze genau festgestellt wurde. Die einzelnen Colistämme wurden für jeden Versuch 20 Stunden vorher auf Schrägagarkulturen überimpft, bei 37° in Thermostaten bebrütet und dann wurde mit physiologischer Kochsalzlösung eine Aufschwemmung hergestellt. Die Agglutination selbst erfolgte makroskopisch mit zahlreichen Serumverdünnungen.

György kam bei seinen Untersuchungen zu folgenden Ergebnissen: Gegenüber normalem Menschenserum waren die meisten Stämme ohne Wirkung. Dagegen hat er bei seinen Versuchen mit Kaninchenimmunseren ganz bestimmte Einheiten in Bezug auf agglutinatorisches Verhalten gefunden. Das agglutinatorische Verhalten seiner Paracolistämme stimmte aber nicht überein mit ihren biochemischen Leistungen.

Meyer und Löwenberg (1924) bringen zum ersten Mal den Begriff der Agglutination von hämolysierenden und nichthämolysierenden Colistämmen. Bei ihren Versuchen mit Colistämmen aus menschlichem Harn konnten sie mit wenigen Immunsera sämtliche hämolytischen Colistämme zur Agglu-

tination bringen und leiten daher eine enge serologische Verwadtschaft der hämolytischen Colistämme ab. Die nicht hämolytischen Stämme wurden nur durch homologes Immunserum agglutiniert. Sera, die mit nicht hämolytischen Stämmen hergestellt wurden, brachten jedoch auch zahlreiche hämolytische Stämme zur Agglutination. Hieraus schließen die Verfasser, daß die nichthämolytischen Stämme in latentem Zustand Rezeptoren besitzen, die sie mit den hämolytischen und auch miteinander gemeinsam haben.

Bitter und Gundel stellten sich in ihrer Arbeit (1925) über serologische Verwandtschaft der Coligruppe zwei Aufgaben. Einmal untersuchten sie die agglutinatorische Fähigkeit des Serums auf die aus dem Urin der gleichen Menschen gezüchteten Colistämme. Ferner prüften sie, ob die Sera von Pyelitiskranken auch fremde Colistämme agglutinierten. Für ihre Untersuchungen verwendeten sie solche Stämme, die Gram negativ waren, Milchzucker spalteten und in Neutralrottraubenzucker-Agar Gas bildeten. Die Agglutinationen wurden in Verdünnungen bis 1 : 200 angesetzt, 4 Stunden im Brutschrank bei 37° belassen und dann makroskopisch und agglutinoskopisch untersucht. Da jedes Mal Kontrollen mit Kochsalz und Normalseren angesetzt wurden, glauben die Verfasser ihre Untersuchungen als spezifisch ansehen zu müssen. Ihre Versuche der Patientensera mit den eigenen Stämmen bringen als wichtigstes Resultat, daß sämtliche Sera die eigenen Stämme agglutinieren. Bei Beantwortung ihrer zweiten Frage, ob auch heterologische Stämme Agglutinationen zeigen, kommen die Verfasser zu dem Ergebnis, daß die überwiegende Mehrzahl der Stämme von allen Seren agglutiniert wird. Jeder untersuchte Stamm zeigte immer mit dem einen oder anderen Serum Agglutination. Ohne eine Auswertung ihrer Ergebnisse gegenüber dem kulturellen Verhalten ihrer untersuchten Colistämme zu geben, vertreten Bitter und Gundel den Standpunkt, „daß die verschiedenen Typen der Coligruppe serologisch eng miteinander verwandt sind".

Interessant sind die Ergebnisse von Hamburger und

Czickeli (1924) über serologische Einheitlichkeit der Coligruppe. Diese beiden Autoren arbeiteten mit Seren pyelitiskranker Kinder und fanden hierbei, daß 2 von 20 Stämmen ganz regelmäßig von Seren agglutiniert wurden, die den homologen Stamm gar nicht zur Agglutination brachten.

Zu ähnlichen Resultaten kam Hees (1926), der mit drei Kaninchenseren 27 Colistämme prüfte. Dabei wurden die Stämme ganz unregelmäßig von den Seren agglutiniert, oft der homologe Stamm gar nicht, dafür andere sehr stark zur Agglutination gebracht. Auffällig war das Verhalten eines Stammes, der mit allen drei Seren hohe Agglutinationen zeigte. Daraus schließt der Verfasser, ungefähr in Uebereinstimmung mit Czickeli, daß die Agglutinabilität eines Stammes konstant und seine feste Eigenschaft sei, und daß es nicht vom Serum abhänge, wenn ein Stamm agglutiniert wird.

1926 erschien eine Arbeit von Strunz über „Coli-Agglutination mit tierischen Immun-Seren". Der Verfasser verwandte hierbei nur Coli aus dem Darm gesunder und kranker Menschen und zwar nur Stämme mit für Coli typischen Eigenschaften. Darunter verstand Strunz: Nichtfärbbarkeit nach Gram, Beweglichkeit in frischen Bouillonkulturen, typisches Wachstum auf Endo-Agar, Trauben- und Milchzuckervergärung und Indolbildung. Wichtig ist, daß ausschließlich nicht hämolytische Stämme für seine Untersuchungen herangezogen wurden. Ebenfalls war die Vergärung von Saccharose bei allen Stämmen negativ. Die Immunisierung der Tiere erfolgte intravenös mit lebenden Keimen. Es wurde mit 1/50 Oese der in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten Bakterienmenge begonnen und jedesmal nach einer Woche die doppelte Menge gespritzt. Alle 15 Kaninchen blieben gesund. Eine Probeagglutination wurde meistens nach der vierten Injektion vorgenommen und zeigte fast immer schon einen Titer von 1 : 1600 bis 1 : 3200. Mit dieser Methode erlangte Strunz verhältnismäßig hohe Endtiter von durchschnittlich 1 : 6400. Er fand, daß bei Steigerung der Bakterienmenge von 1 Oese der Titer häufig zurückging. Bei

seinen Agglutinationsversuchen zeigte sich, daß verschiedene Seren, außer den homologen, auch andere Coli-Stämme agglutinierten. Daraus schließt Strunz, daß diese Stämme untereinander Rezeptorenverwandtschaft besitzen. Um nun die Frage zu klären, ob es sich hierbei auch um völlig indentische, einer echten Rasse angehörende Stämme handele, nahm der Verfasser Absättigungsversuche vor. Dabei fand er, daß von den 23 untersuchten Darmcoli 5 nur Rezeptorenverwandtschaft hatten, also einer Verwandtschaftsgruppe A angehörten, 3 vollkommen identische Stämme einer Rasse B und 2 weitere identische Stämme einer Rasse C angehörten. Auch Strunz verzichtet auf Vergleiche kultureller und serologischer Eigenschaften.

Im Gegensatz zu den bisher aufgeführten Verfassern, die alle an eine gewisse serologische Einheitlichkeit der Coli-Gruppe glauben, wird diese von P e s c h und S i m c h o w i t z (1926) abgelehnt. Sie geben eine physikalisch-chemische Erklärung der Agglutination, die weiter unten besprochen werden wird, und fanden bei ihren Versuchen solche Unterschiede in der Agglutinationsfähigkeit der Coli-Bakterien, daß sie nicht an eine serologische Verwandtschaft innerhalb der Coli-Gruppe glauben.

Drei Jahre später (1929) erscheint eine Arbeit von H a r a d a über „typenspezifische Agglutination bei Coli-Bazillen", in der „endgültig Klarheit über die noch strittigen Fragen" gewonnen werden soll. Zu seinen Versuchen verwendet der Verfasser typische Colistämme aus Pyelitis-Urin. Welche kulturellen Eigenschaften seine typischen Colistämme besitzen, wird nicht erwähnt. Die Gewinnung der Kaninchen-Immunsera und seine technische Ausführung der Agglutination unterscheidet sich kaum von denen anderer Autoren. Seine Ergebnisse, die allerdings nur für pathogene Stämme aus Urininfektionen gelten, sind folgende: Wie vorher Meyer und Löwenberg gefunden haben, besteht ein wesentlicher Unterschied zwischen dem agglutinatorischen Verhalten hämolytischer und nichthämolytischer Colistämme. Harada fand, daß

Sera von Patienten mit hämolytischen Coli-Infektionen die hämolytischen Stämme stärker zur Agglutination bringen als die nichthämolytischen. Weiter behauptet Harada, daß nichthämolytische Stämme durch die mit nichthämolytischen Stämmen erzeugten Sera gar nicht oder nur schwach agglutiniert werden. Diese anhämolytischen Sera agglutinierten oft auch fremde nichthämolytische und einzelne hämolytische Stämme. Eine Einheitlichkeit konnte nicht festgestellt werden.

Buchgraber und Hilko (1935) stellten Versuche über die Coli-Hämolyse an und fanden ähnlich wie Meyer, Löwenberg und Harada, daß mit hämolysierenden Stämmen hergestellte Sera alle hämolysierenden Stämme agglutiniert wurden, die nichthämolysierenden jedoch erst dann, wenn sie nach Tierpassage hämolytische Eigenschaften erhielten. Seren, die mit nichthämolytischen Stämmen gewonnen waren, ergaben weder mit hämolytischen Stämmen noch mit den homologen Stämmen eine verwertbare Agglutination.

Für die vorliegenden Untersuchungen wurden 47 vollwertige und nicht vollwertige Colistämme benutzt. Als vollwertig ist ein Colistamm anzusehen, der innerhalb 24 Stunden auf der Endo-Platte rot mit oder ohne Fuchsinglanz wächst. Als nicht vollwertige Coli bezeichnen wir solche Stämme, die auf Milchzucker-Indikatoren-Nährböden farblos wachsen und in flüssigen Laktose-Nährböden innerhalb von 21 Tagen Säure bilden. Unter den 47 Stämmen befanden sich 9 Stämme, die während der 21tägigen Beobachtungszeit in flüssigem Laktosenährboden keine Säure spalteten. Auf Grund der Tatsache, daß diese Stämme sämtlich Indol bildeten, zum großen Teil prompt in Saccharose Säure spalteten und in allen ihren sonstigen Eigenschaften den Anforderungen entsprachen, die man an Angehörige der Gattung Coli stellt, wurden diese Stämme gleichfalls für die Untersuchungen verwandt. Es ist mit großer Sicherheit anzunehmen, daß diese Stämme bei noch längerer Beobachtung schließlich in flüssigen Laktosenährböden Säure spalten würden. Diese 47 Stämme sind von Staberow eingehend untersucht worden. Folgende Grundbedingungen

mußten von vorliegenden Stämmen erfüllt werden, um in den Rahmen dieser Arbeit hineinbezogen zu werden: Es mußten Gram negative kapsellose Bakterien sein, die in gewöhnlicher Fleischwasser-Pepton-Lösung Alkali bildeten, Gelatine innerhalb von 21 Tagen nicht verflüssigten (differentialdiagnostisch wichtig zur Ausschaltung von Proteus- und Kloaken-Bazillen), auf Ammoncitrat nicht wuchsen, eine negative Voges-Proskauersche Reaktion zeigten und bei denen in der Methylrotprobe nach Clark-Lubs Säurebildung nachgewiesen werden konnte. (Diese drei Proben waren notwendig zur Ausscheidung von Aerogenes-Stämmen.) Sämtliche Stämme mußten prompt Gas und Säure in Glukose bilden und Laktose innerhalb von 21 Tagen in Gas und Säure zerlegen. Diese letzte Bedingung wurde insbesondere bei Indol negativen Stämmen gefordert, während Indol positive Stämme z. T. Laktose innerhalb von 21 Tagen nicht anzugreifen brauchten (siehe die oben erwähnten 9 Stämme). Außerdem waren die 47 Stämme untersucht worden auf ihre Beweglichkeit, auf ihr Nitratreduktionsvermögen, auf ihre Hämolysierfähigkeit, auf das Verhalten in Lakmusmolke, Milch- und Bleiacetatagar. In einer modifizierten Barsiekow-Lösung wurden die Stämme geprüft auf ihr Säurebildungsvermögen aus Glukose, Laktose, Saccharose, Maltose, Galaktose, Lävulose, Mannit, Arabinose. Rhamnose, Xylose, Glycerin, Sorbit, Dextrin, Raffinose, Salizin, Dulcit und Adonit. Die Beobachtungszeit betrug 21 Tage. Das Gasbildungsvermögen wurde in Schüttelkulturen unter Zusatz von 2 % Substanz geprüft bei Glukose, Laktose, Saccharose, Maltose, Galaktose und Lävulose. Die Ergebnisse dieser Prüfung sind in der Tabelle I aufgezeichnet.

Bei der Herstellung von Seren wurde in erster Linie auf die im Schrifttum besonders von Meyer und Harada erwähnte Spezifität im agglutinatorischen Verhalten von hämolytischen Colistämmen geachtet. Ferner war es für wichtig gehalten worden, einmal zu prüfen, in welchem agglutinatorischen Verhältnis auf der Endoplatte rot bzw. farblos wachsende Colistämme untereinander standen, wie zwei rot gewachsene oder

Tabelle I — Kulturelle Eigenschaften der 47 Stämme.

+ = nach 8 Tagen gespalten.
– – – – nicht – –

Lfd. Nr.	Unters. Nr.	Herkunft	Sporn	Beweglichkeit	Kapsel	Ammoniakbild.	Gelatine	Alkali	Voges-Proskauer	Stark	Nitratreduktion	Indol	Blut	Endo	Lackmus-Molke	Milch	Bleiacetat Rg.	Glukose	Laktose	Saccharose	Maltose	Galaktose	Lävulose	Mannit	Arabinose	Rhamnose	Xylose	Glyzerin	Sorbit	Dextrin	Raffinose	Salizin	Dulcit	Adonit
1	50	P 331	–	–	–	–	–	+	–	+	+	+	–	r	r	1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	21	Coli „U"	–	–	–	–	–	+	–	+	+	+	–	r	r	1	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–
3	24	Coli mut.	–	–	–	–	–	+	–	+	+	+	–	r	r	1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–
4	2	1313	–	+	–	–	–	+	–	+	+	+	–	r	r	1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–
5	29	P 251	–	–	–	–	–	+	–	+	+	+	–	w	r	5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–
6	42	P 241	–	+	–	–	–	+	–	+	+	–	–	w	r	11	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–
7	46	P 212	–	–	–	–	–	+	–	+	+	+	–	w	b	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–
8	45	Coli mut	–	+	–	–	–	+	–	+	+	+	–	w	r	2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	+	+	–	–
9	25	Paracoli Freiburg	–	+	–	–	–	+	–	+	+	+	–	w	b	2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–
10	22	Coli W	–	–	–	–	–	+	–	+	+	+	–	r	r	1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	+	+	–	–	–
11	14	P 262	–	+	–	–	–	+	–	+	+	+	–	w	w	4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	+	+	–	–	–
12	43	P 309	–	+	–	–	–	+	–	+	+	+	–	w	b	6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	+	–
13	33	P 255	–	–	–	–	–	+	–	+	+	+	–	w	b	4	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	+	–
14	37	P 207	–	–	–	–	–	+	–	+	+	+	–	w	b	8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	+	–
15	32	P 281	–	+	–	–	–	+	–	+	+	+	–	w	b	7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	+	–	+	–
16	47	P 324	–	–	–	–	–	+	–	+	+	+	–	w	b	3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	+	–	+	–
17	38	Ty 91	–	–	–	–	–	+	–	+	+	+	–	w	b	10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	+	+	–
18	49	P 208	–	–	–	–	–	+	–	+	+	+	H	w	b	3	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	+	–	+	+	–
19	19	P 276	–	+	–	–	–	+	–	+	+	+	–	r	r	1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	+	+	+	+	–
20	27	Ty 78	–	+	–	–	–	+	–	+	+	–	–	w	r	7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	+	–	+	+	+	–

	22	26	Ty 77	−	+	−	−	−	+	−	+	+	+	−	w	b	3	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	+	−	+
	23	48	P 188	−	+	−	−	−	+	−	+	+	+	−	r	r	1	+		+	+	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−
	24	39	Ty 317	−	+	−	−	−	+	−	+	+	+	H	w	b	−	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−
	25	44	P 312	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	−	r	r	1	+		+	+	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	−
	26	30	V 142	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	H	w	r	4	−		+	+	−	+	+	+	+	+	+	−	+	+	+	−	+	+	−
	27	3	P 448	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	−	w	b	2	+		+	+	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	+	+	−
	28	15	P 511	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	−	r	r	1	+		+	+	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	+	+	−
	29	13	P 508	−	+	−	−	−	+	−	+	+	+	−	w	r	3	+		+	+	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	+	−
	30	9	P 395	−	+	−	−	−	+	−	+	+	+	H	r	r	1	−		+	+	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	+	−	−
	31	4	P 452	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	H	r	r	1	+		+	+	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−
	32	18	P 543	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	−	w	r	2	+		+	+	−	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	+	−
	33	1	Coli Jahnke	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	−	r	r	2	+		+	+	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−
	34	41	P 304	−	−	−	−	−	+	−	+	+	−	−	w	r	2	+		+	+	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	+	−
	35	40	Ty 91/92	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	−	w	b	10	+		+	+	−	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	−	+	+	−
	36	6	Ty 221	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	−	w	b	3	−		+	+	−	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	−	+	+	−
	37	34	P 295	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	−	w	b	−	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	−
	38	16	P 516	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	−	w	b	−	+		+	−	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	+	+	−
	39	17	P 538	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	−	w	b	−	+		+	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	+	−	−
	40	10	P 490	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	−	w	b	−	+		+	−	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−
	41	12	P 256	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	−	w	b	−	+		+	−	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	−	−	−	−
	42	5	P 479	−	+	−	−	−	+	−	+	+	+	−	w	b	−	+		+	−	−	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−
	43	35	P 297	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	−	w	b	3	+		+	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−
	44	36	P 300	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	−	w	b	8	+		+	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	+	−
	45	31	P 278	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	−	w	b	−	+		+	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	46	11	P 506	−	+	−	−	−	+	−	+	+	+	−	w	b	−	+		+	−	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	+	−
	47	23	Coli Z	−	−	−	−	−	+	−	+	+	+	−	r	r	1	−		−	−	−	−	−	−	+	+	+	+	+	−	+	+	+	+	−

zwei weiß gewachsene Stämme oder ein roter und ein weißer sich agglutinatorisch verhielten.

Zur Herstellung der Sera ist Stamm 3 gewählt worden, der auf der Blutplatte kein Hämolysierungsvermögen zeigte und auf Endo weiß wuchs, Stamm 4, der hämolysierende Kolonien auf der Blutplatte bildete und auf Endo rot wuchs, und der Stamm 30, der ebenfalls Hämolyse hervorzurufen vermochte, auf der Endoplatte aber farblose Kolonien zeigte. Im Saccharosespaltungsvermögen — nach der Säurebildung aus Laktose und der Indolbildung das wichtigste Unterscheidungsmerkmal in der Coli-Gruppe — waren diese drei Stämme einander gleich. Sie spalteten Saccharose innerhalb von 21 Tagen nicht. Unter der Voraussetzung, daß Hämolysiervermögen und Säurespaltung aus Laktose innerhalb der Coli-Gruppe wichtige Faktoren darstellen, müßte die Art der oben geschilderten Auswahl der Stämme eine gute Basis für diesen Fragekomplex bedeuten.

Die Technik für die Herstellung der Immunsera war folgende: Mit jedem der erwähnten Stämme wurde mit Abständen von 7 Tagen je ein Kaninchen intravenös gespritzt. Zur ersten Injektion wurde eine Aufschwemmung von Bakterien benutzt, die eine Stunde bei 60° erhitzt waren. Die Verdünnung entsprach ungefähr der Stärke einer Stammaufschwemmung, wie sie zum Gruber-Widal gebraucht wird. Zur zweiten und dritten Injektion diente eine Aufschwemmung von lebenden Bakterien, die bei der dritten Injektion qualitativ wie quantitativ gesteigert war. Sieben Tage nach der dritten Injektion wurde Blut entnommen und der Titer gegenüber dem homologen Stamm geprüft. Es ergab sich dabei, daß der Titer zu dieser Zeit für Stamm 30 erst 1 : 600 und für Coli 3 und 4,1 : 400 betrug. Es wurde nun versucht, durch weitere Injektion den Titer zu erhöhen. Ein Resultat war hier nur bei Coli 30 zu verzeichnen, dessen Endtiter sich schließlich auf 1 : 1280 belief. Der nach der dritten Injektion bei Coli 3 und 4 festgestellte Titer von 1 : 400 ließ sich weder durch weitere Injektionen noch durch unspezifische Reiztherapie steigern.

Zur Gewinnung des Serums wurden die Kaninchen entblutet und dem abzentrifugierten Serum Phenol in 0,5 % zugesetzt. Bei der Austitrierung der Sera ergab sich folgende Tatsache: Die Stämme 3 und 4 zeigten gegenüber den homologen Seren eine bis in den Endtiter ausgesprochen körnige Agglutination, wie bei einer Ruhr-Agglutination, während Stamm 30 eine gemischt flockige und körnige Agglutination wie bei Paratyphus-Agglutination ergab. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß sämtliche 3 Stämme unbeweglich waren. Es ist daher auffällig, daß bei Stamm 30, der unbeweglich ist, dessen H-Agglutinine dementsprechend gar nicht oder nur kaum ausgebildet sein dürfen, eine gemischt flockige und körnige Agglutination auftrat, wie es in der Paratyphus-Enteritisgruppe nur bei Stämmen der Fall ist, deren Geißeln gut ausgebildet sind, und bei denen damit reichlich H-Agglutinine vorhanden sind.

Diese 3 Seren wurden gegenüber sämtlichen oben angeführten 47 Stämmen geprüft. Die Ergebnisse sind aus den Tabellen 2, 3 und 4 zu ersehen. Die Technik der Agglutination ging folgendermaßen vor sich: Die Ausgangsverdünnung des Serums vom Stamm 30, der einen Endtiter von 1 : 1280 aufwies, war 1 : 20. 0,25 ccm des Serums wurde mit 0,25 ccm Bakterienaufschwemmung zusammengebracht. Bei gleicher Technik ist bei Stamm 3 und 4 eine Ausgangsverdünnung von 1 : 25 gewählt worden. In den jeweils folgenden Röhrchen wurden durch Zusatz von 0,25 NaCl und Abpipettieren Verdünnungen geschaffen. Nach 24stündigem Aufenthalt im Brutschrank wurde das Ergebenis abgelesen; denn es zeigte sich, daß nach den üblichen 2 Stunden bei 37° und weiteren 22 Stunden bei Zimmertemperatur nur ein verhältnismäßig geringer Titer erreicht wurde. Als Kontrolle standen für die einzelnen Seren in den Ausgangsverdünnungen die homologen Stämme zur Verfügung. Spontan-Agglutination ließ sich in einer Kontrolle, bestehend aus 0,25 ccm NaCl + 0,25 ccm Bakterienaufschwemmung prüfen. Nach einigen Vorversuchen sah man davon ab, Normalserenkontrollen durchzuführen, da sich in einigen Fällen eine geringfügige Agglutination ergab. Ausgehend

von der Tatsache, daß im allgemeinen keine Möglichkeit vorhanden war, festzustellen, inwieweit der Spender des Normal-Serums einer verborgenen Coli-Infektion ausgesetzt war, es sich in diesem Falle also um eine spezifische Agglutination handelt, und daß im Schrifttum noch kaum Klarheit über Agglutination zwischen Normalserum und Colistämmen herrscht, wurde auf die Kontrolle mit Normalserum verzichtet. Die nachfolgenden Tabellen 2, 3, 4 stellen das Ergebnis der Auswertung der Seren dar. Es zeigt sich darin, daß das Serum, welches mit Stamm 30 hergestellt war, diesen Stamm bis zum Titer 1 : 1280 agglutinierte. Von den 47 Stämmen erreichten 4 Stämme den Endtiter, einer agglutinierte bis zur Verdünnung 1 : 640, ein anderer bis 1 : 320, 2 weitere bis 1 : 160, 7 wiesen einen Titer von 1 : 80, 5 einen solchen von 1 : 40 auf und 3 Stämme ergaben den Ausgangswert von 1 : 20. 20 Stämme waren negativ und 4 zeigten Eigenhemmung.

Bei dem Serum, das mit Colistamm 3 hergestellt war, erreichten 5 Stämme den Endtiter, einer ging bis zur Verdünnung 1 : 200, ein anderer bis 1 : 100 und zwei Stämme ergaben einen Titer von 1 50. Negativ waren 35 Stämme, bei 2 Stämmen wurde Eigenhemmung beobachtet. Das Serum, das mit Colistamm 4 gewonnen wurde, agglutinierte außer dem homologen Stamm 3 Stämme bis zum Endtiter. 3 weitere erreichten einen Titer von 1 : 200, einer ging bis zur Verdünnung 1 : 100, ein anderer bis 1 : 50. Hier erwiesen sich 36 Stämme als negativ und 2 Stämme ergaben Eigenhemmung.

Titer:	Serum 30 1 : 1280	Serum 3 1 : 400	Serum 4 1 : 400
Positiv bis zum Endtiter (einschl. d. homolog. Stammes)	5	6	4
Zwischen Anfang- und Endtiter	18	4	5
Negativ	20	35	36
Eigenhemmung	4	2	2

Tabelle 2.

Serum 3.

Stamm	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	Stamm	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400
3	+	+	+	+	22	—	—	—	—
10	+	+	+	+	23	—	—	—	—
18	+	+	+	+	25	—	—	—	—
27	+	+	+	+	26	—	—	—	—
33	+	+	+	+	28	—	—	—	—
48	+	+	+	+	29	—	—	—	—
38	+	+	+	—	30	—	—	—	—
42	+	+	—	—	31	—	—	—	—
1	+	—	—	—	32	—	—	—	—
24	+	—	—	—	34	—	—	—	—
2	—	—	—	—	35	—	—	—	—
4	—	—	—	—	37	—	—	—	—
5	—	—	—	—	39	—	—	—	—
6	—	—	—	—	40	—	—	—	—
9	—	—	—	—	41	—	—	—	—
11	—	—	—	—	43	—	—	—	—
12	—	—	—	—	44	—	—	—	—
13	—	—	—	—	45	—	—	—	—
14	—	—	—	—	46	—	—	—	—
15	—	—	—	—	47	Eigenhemmung			
16	—	—	—	—	49	—	—	—	—
17	—	—	—	—	50	—	—	—	—
19	—	—	—	—	36	Eigenhemmung			
21	—	—	—	—					

Tabelle 3.

Serum 4.

Stamm	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	Stamm	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400
4	+	+	+	+	22	—	—	—	—
18	+	+	+	+	23	—	—	—	—
38	+	+	+	+	24	—	—	—	—
48	+	+	+	+	25	—	—	—	—
27	+	+	+	—	26	—	—	—	—
40	+	+	+	—	28	—	—	—	—
49	+	+	+	—	29	—	—	—	—
1	+	+	—	—	30	—	—	—	—
39	+	—	—	—	31	—	—	—	—
2	—	—	—	—	32	—	—	—	—
3	—	—	—	—	33	—	—	—	—
5	—	—	—	—	34	—	—	—	—
6	—	—	—	—	35	—	—	—	—
9	—	—	—	—	36	Eigenhemmung			
10	—	—	—	—	37	—	—	—	—
11	—	—	—	—	41	—	—	—	—
12	—	—	—	—	42	—	—	—	—
13	—	—	—	—	43	—	—	—	—
14	—	—	—	—	44	—	—	—	—
15	—	—	—	—	45	—	—	—	—
16	—	—	—	—	46	—	—	—	—
17	—	—	—	—	47	Eigenhemmung			
19	—	—	—	—	50	—	—	—	—
21	—	—	—	—					

Tabelle 4.

Serum 30.

Stamm	1 : 20	1 : 40	1 : 80	1 : 160	1 : 320	1 : 640	1 : 1280
30	+	+	+	+	+	+	+
1	+	+	+	+	+	+	+
11	+	+	+	+	+	+	+
12	+	+	+	+	+	+	+
18	+	+	+	+	+	+	+
27	+	+	+	+	+	+	—
6	+	+	+	+	+	—	—
45	+	+	+	+	—	—	—
39	+	+	+	+	—	—	—
48	+	+	+	—	—	—	—
10	+	+	+	—	—	—	—
9	+	+	+	—	—	—	—
33	+	+	+	—	—	—	—
37	+	+	+	—	—	—	—
24	+	+	+	—	—	—	—
21	+	+	—	—	—	—	—
3	+	+	—	—	—	—	—
16	+	+	—	—	—	—	—
47	+	+	—	—	—	—	—
32	+	+	—	—	—	—	—
49	+	—	—	—	—	—	—
50	+	—	—	—	—	—	—
44	+	—	—	—	—	—	—
2	—	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—
13	—	—	—	—	—	—	—
14	—	—	—	—	—	—	—
15	—	—	—	—	—	—	—
17	—	—	—	—	—	—	—
19	—	—	—	—	—	—	—
22	—	—	—	—	—	—	—

Serum 30.

Stamm	1 : 20	1 : 40	1 : 80	1 : 160	1 : 320	1 : 640	1 : 1280
23	—	—	—	—	—	—	—
25	Eigenhemmung						
26	—	—	—	—	—	—	—
28	—	—	—	—	—	—	—
29	—	—	—	—	—	—	—
31	—	—	—	—	—	—	—
34	Eigenhemmung						
35	—	—	—	—	—	—	—
36	—	—	—	—	—	—	—
38	Eigenhemmung						
40	—	—	—	—	—	—	—
41	—	—	—	—	—	—	—
42	—	—	—	—	—	—	—
43	Eigenhemmung						
46	—	—	—	—	—	—	—

Die vorstehende Zusammenstellung der Ergebnisse in groben Zügen würde auf den ersten Blick die Vermutung zulassen, daß ein Serum mit relativ hohem Titer, wie bei Serum 30, durch Erfassen einer verhältnismäßig großen Anzahl von Stämmen in den Zwischenverdünnungen das spezifischste Serum ist. Ob diese Annahme berechtigt ist, bleibt dahingestellt, denn letzten Endes ist ein Serum nur in seinem Verhältnis zu den Stämmen in der Auswirkung gegenüber dem Endtiter zu beurteilen. Hier zeigt sich, daß die beiden Seren mit dem niedrigeren Titer durchschnittlich die gleiche Anzahl von Stämmen bis zur Titergrenze agglutinieren. Sucht man einen Zusammenhang zwischen Stämmen, die von allen drei Seren in beträchtlichen Verdünnungen zumeist bis zum Endtiter agglutiniert werden, so zeigt sich, daß alle drei Seren die Stämme 18 und 27 hoch agglutinieren.

Die Auswertung dieser Tatsache wird weiter unten erfolgen. Zunächst sollen die gefundenen Agglutinationsergebnisse mit den kulturellen Eigenschaften der Stämme vergli-

Tabelle 5.

Die kulturellen Eigenschaften der Colistämme, die mit Serum 3 in starken Verdünnungen, meist bis zur Titergrenze agglutinierten. (Es sind nur die Eigenschaften angeführt, durch die sich die Stämme unterscheiden.)

Stamm	Blut	Endo	Milch	Bleiacetat		Glukose	Laktose	Sacch.	Xylose	Glycerin	Sorbit	Dextrin	Raffinose	Salicin	Dulcit	Adonit
					nach											
3	H__	w	+	+	21 Tg	+	+	—	+	+	+	—	—	+	+	—
10	H__	w	—	+	„	+	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—
18	H__	w	+	+	„	+	+	—	+	+	—	—	—	—	+	—
27	H__	w	+	+	„	+	+	+	+	—	+	—	+	+	+	—
33	H__	w	+	—	„	+	+	+	+	+	+	+	—	—	+	—
38	H__	w	+	+	„	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	—
48	H__	r	+	+	„	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	—

Mit Serum 4

					nach											
4	H+	r	+	+	21 Tg.	+	+	—	+	+	+	+	—	—	—	—
18	H__	w	+	+	„	+	+	—	+	+	—	—	—	—	+	—
27	H__	w	+	+	„	+	+	+	+	—	+	—	+	+	+	—
38	H__	w	+	+	„	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	—
40	H__	w	+	+	„	+	+	—	+	—	+	+	—	+	+	—
48	H__	r	+	+	„	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	—
49	H+	w	+	—	„	+	+	+	+	+	—	+	—	+	+	—

Mit Serum 30

					nach											
30	H+	w	+	—	21 Tg.	+	+	—	—	+	+	+	—	+	+	—
1	H__	r	+	+	„	+	+	—	+	+	+	+	+	+	—	—
11	H__	w	+	+	„	+	—	—	+	+	+	+	—	—	+	—
12	H__	w	—	+	„	+	+	+	+	—	+	+	—	—	—	—
18	H__	w	+	+	„	+	+	—	+	+	—	—	—	—	+	—
27	H__	w	+	+	„	+	+	+	+	—	+	—	+	+	+	—

chen werden (Tab. 5). Dazu kann am besten die folgende Fragestellung mit ihrer jeweiligen Beantwortung dienen.

a) Wie verhält sich ein Serum, das mit einem hämolytischen Colistamm hergestellt wurde, gegenüber hämolysierenden und nichthämolysierenden Colistämmen?

Als Seren, die mit hämolytischen Colistämmen gewonnen wurden, standen die beiden Sera 4 und 30 zur Verfügung. Von dem Serum 4 wurde außer dem homologen Stamm nur noch der hämolytische Stamm 49 bis zum Endtiter agglutiniert. Die übrigen 5 Stämme, die vom Serum hoch agglutiniert wurden, waren nicht hämolysierend. Serum 30, ebenfalls mit einem hämolytischen Colistamm hergestellt, agglutiniert nur 6 nicht hämolytische Colistämme. Weder bringt das Serum 30 den Stamm 4 zur Agglutination, noch umgekehrt. Wie aus der Tabelle mit den kulturellen Eigenschaften der Stämme hervorgeht (Tab. 1), fanden sich unter den 47 Stämmen 5 mit Hämolysierungsvermögen. Von diesen 5 Stämmen wurde also nur ein Stamm von einem hämolytischen Coliserum erfaßt (49).

b) In welchem Verhältnis steht ein Serum, das mit einem nicht hämolytischen Colistamm hergestellt wurde, zu hämolytischen und nicht hämolytischen Colistämmen?

Serum 3, das die in der Fragestellung geforderten Eigenschaften besaß, agglutiniert von den 42 nicht hämolysierenden Colistämmen außer dem homologen Stamm nur 6 dieser Stämme in hohen Verdünnungen. Von den 5 hämolytischen Stämmen zeigte keiner, auch nicht in den Anfangsverdünnungen, eine Ausflockung.

c) Wie ist das Verhältnis eines mit einem auf Endo rot wachsenden Colistamm gewonnenen Serums gegenüber rot und farblos wachsenden Colistämmen?

Zur Verfügung stand hier das Serum 4. Es agglutinierte von den 13 auf Endo rot wachsenden Colistämmen nur den Stamm 48 und von den 34 auf Endo farblos wachsenden Stämmen 5.

d) In welchem Zusammenhang steht ein Serum, das mit farblos wachsenden Colistämmen hergestellt wurde, mit weiß und rot wachsenden Stämmen?

Das diesen Anforderungen entsprechende Serum 30 agglutinierte außer dem homologen Stamm von 34 auf Endo farblos wachsenden Stämmen 5 farblose und von den 13 roten Stämmen nur einen. Das andere, ebenfalls von einem auf Endo farblos wachsenden Coli gewonnene Serum 3 brachte von den 34 farblos wachsenden Stämmen außer dem homologen 5 auf Endo farblos wachsende Stämme, darunter die Stämme 18 und 27, die von dem Serum 30 ebenfalls agglutiniert wurden, zur Agglutination. Serum 30 agglutinierte weder Stamm 3 noch umgekehrt. Die übrigen auf Endo farblos wachsenden Stämme waren andere als die, die vom Serum 30 ausgeflockt wurden. Außerdem zeigte Serum 3 mit dem rot wachsenden Stamm 48 Agglutination.

e) Welche Beziehungen bestehen zwischen einem Serum, das von einem hämolysierenden rotwachsenden Colistamm gewonnen wurde, und zwischen rot wachsenden hämolysierenden Kolonien?

Serum 4, das die oben gestellte Bedingung erfüllt, agglutiniert außer dem homologen Stamm den anderen zur Verfügung stehenden hämolysierenden rot wachsenden Colistamm 9 nicht.

f) Wie verhält sich ein Serum, das aus einem hämolytischen auf Endo farblos wachsenden Colistamm hergestellt wurde, gegenüber farblos wachsenden Stämmen?

Das hier den Anforderungen entsprechende Serum 30 agglutinierte ebenfalls nicht die beiden anderen Colistämme 39 und 49, die die gleichen Eigenschaften hatten.

g) Besteht ein Zusammenhang zwischen einem Serum, das aus nicht hämolysierenden, auf Endo weiß wachsenden Colistämmen gewonnen wurde, und nichthämolysierenden, farblos wachsenden Kolonien?

Serum 3, das die hier gestellten Bedingungen erfüllt, bringt von 31 zur Verfügung stehenden, nichthämolysierenden, auf Endo farblos wachsenden Stämmen nur 5 zur Agglutination. Außerdem wurde ein nichthämolysierender, rot wachsender Coli (48) agglutiniert.

Diese Darlegung beweist, daß einerseits keine serologische Uebereinstimmung zwischen hämolysierenden Stämmen und ebenso nicht zwischen nichthämolysierenden Stämmen besteht. Gleiche Verhältnisse zeigten sich, wenn man von der Vollwertigkeit der Colibakterien gegenüber Laktose als Einteilungsprinzip für ihre serologischen Zusammenhänge ausgehen wollte. Einerseits agglutinieren rot wachsende Colistämme durchaus nicht alle anderen rot wachsenden Stämme. sondern auch farblos wachsende. Bei den mit farblos wachsenden Colistämmen hergestellten Seren finden sich die gleichen unübersichtlichen Verhältnisse.

Wenn man nun noch das Verhalten gegenüber anderen Zuckerarten berücksichtigt, so ergibt sich für den Zucker, dem eine besondere Bedeutung in der Systematik der Colibakterien beigemessen wird — der Saccharose —, folgendes: Sämtliche 3 Sera stammten von Colibakterien, die Saccharose in 21 Tagen nicht in Säure zerlegten. Insgesamt hatten diese drei Sera die Fähigkeit, von den vorhandenen 18 Saccharose-negativen Stämmen nur 9 zu erfassen. Stamm 3 agglutinierte 4 Saccharose-nichtspaltende und 3 Saccharose-spaltende Colistämme. Serum 4 agglutinierte 4 Saccharose-nichtspaltende und 3 Saccharose-spaltende Colistämme. Serum 30 ergab mit 4 Saccharose-negativen und 2 Saccharose-positiven Colistämmen Agglutination. Diese Gegenüberstellung läßt klar erkennen, daß auch zwischen dem Verhalten gegenüber Saccharose und der Agglutination keine Beziehungen bestehen. Durchaus dieselben Verhältnisse finden sich bei den anderen Zuckern.

Bei einer Auswertung von Ergebnissen, die man im Schrifttum über dieses Thema findet, und bei einer Stellungnahme auf Grund vorliegender Versuche hat man den Fragekomplex zuerst einmal in folgende Gruppen zu teilen:

A. Serologische Zusammenhänge mit der Hämolysierungsfähigkeit von Colibazillen.

Dabei erscheint es notwendig, erst einmal auf das Wesen und die Entstehung der Hämolyse einzugehen. Der Begriff Hämolyse ist nicht nur bei Colibazillen, sondern auch bei anderen Keimen z. B. Staphylokokken und Streptokokken als im weitesten Sinne relativ anzusehen. Das Auftreten der Hämolyse im besonderen ist abhängig von der Art und Menge des verwandten Blutes (Dold). Passagen auf nicht optimalen Nährböden lassen die Hämolyse an Intensität abnehmen. Durch Beeinflussung mittels Bakteriophagen ist es gelungen, bei ursprünglich nichthämolytischen Colibazillen Hämolyse hervorzurufen (Sonnenschein 1930). Das von Buchgraber und Hilko (1935) erwähnte Auftreten von Hämolyse bei ursprünglich nichthämolytischen Colistämmen durch Tierpassage ist dagegen nicht eindeutig, da zu leicht bei den herausgezüchteten Stämmen mit Hämolyse es sich um solche handeln kann, die nicht den ursprünglichen entsprechen. Gegenbeweise, insbesondere weitgehende Uebereinstimmung in einer ausreichend großen Anzahl von fermentativen Eigenschaften, werden von den Verfassern nicht gebracht.

Die oben angeführten Tatsachen — die Labilität des Hämolysierungsvermögens und die künstliche Schaffung von Hämolyse durch Bakteriophagen — geben auf jeden Fall genug Anhaltspunkte, diese Eigenschaften nicht als solche anzusehen, die einerseits kein wesentliches Charakteristikum sind, und andererseits keinen wesentlichen Faktor in dem Fermenthaushalt der Colizelle darstellen.

Diese Betrachtung war notwendig, um einmal grundsätzlich die Widersprüche klarzustellen, die sich insbesondere durch die Arbeit von Meyer, Löwenberg und Harada ergaben, die behaupten, daß mit hämolytischen Colistämmen hergestellte Immunsera in erster Linie hämolysierende Stämme agglutinieren. Unsere Ergebnisse mit Seren von hämolytischen Colistämmen haben dagegen gezeigt, daß das mit einem hämolysierenden Colistamm hergestellte Serum 4 von den 5

zur Verfügung stehenden hämolytischen Colistämmen außer den homologen nur einen Stamm agglutinierte. Serum 30, das ebenfalls mit einem hämolytischen Colistamm gewonnen wurde, brachte nur den homologen Stamm zur Agglutination.

B. Serologische Zusammenhänge mit der Stärke des Laktosespaltungsvermögens.

Im Schrifttum konnten keine Angaben zu diesem Gesichtspunkt gefunden werden. Aus unseren Ergebnissen aber ist ersichtlich, daß Sera, die von farblos wachsenden Colistämmen hergestellt waren, auch Laktose-vollwertige Stämme agglutinierten, andererseits aber nur einen kleinen Teil der im Versuch stehenden 34 farblosen Stämme zur Ausflockung brachten. Ebenso ist aus unseren Ergebnissen zu ersehen, daß auch Sera, die mit rot wachsenden Stämmen gewonnen wurden, nicht vollwertige, farblos wachsende Stämme agglutinierten. Von den zur Verfügung stehenden roten Stämmen ergab nur einer von 13 Agglutination. Interessant ist es auch hier, daß das Laktosespaltungsvermögen labil ist. Es ist gelungen, ursprünglich farblos wachsende Colistämme in rot wachsende im Reagenzglasversuch umzuwandeln, und diese rot wachsenden wieder in die ursprüngliche weiße Form zurückzuführen (Minning 1937). Das uneinheitliche serologische Verhalten der Colistämme gegenüber diesen beiden fermentativen Leistungen — der Hämolyse und dem Laktosespaltungsvermögen —, die die üblichen Unterscheidungsmerkmale darstellen, läßt sich also nicht in Beziehung setzen zu der wechselnden Quantität der erwähnten Fermentleistungen.

Während die oben angeführten Untersuchungen zu einem negativen Ergebnis führten, scheint es lohnend, im nachfolgenden auf eine Auffassung hinzuweisen, die das Verhältnis von Colistämmen zu Coliseren in grundsätzlich anderer Weise betrachtet. Hees (1926) behauptet, daß es nicht vom Serum, sondern von der Eigenschaft des Stammes abhänge, wenn ein Stamm agglutiniert wird. Er fand nämlich bei seinen Untersuchungen mit 3 Immunseren und 27 Colistämmen, daß ein bestimmter Stamm von allen 3 Seren hoch agglutiniert wurde.

Eine ähnliche Ansicht findet man bei Hamburger und Czickeli vertreten. Auch wir fanden, daß von sämtlichen 3 Immunseren die Stämme 18 und 27 jeweils hoch agglutiniert wurden. Als Erklärung für diese so auffällige Tatsache kann man die nachfolgende physikalisch-chemische Auslegung der Agglutination von Pesch und Simchowitz (1926) anführen. Die beiden Verfasser sehen in der Coliagglutination einen Entladungsvorgang der Bazillen, durch die mit negativer Elektrizität geladenen Globuline des Serums. Je größer der Globulingehalt des Serums und je geringer die Ladung der Bazillen sei, um so leichter erfolge die Entladung und damit die Agglutination. Die Verfasser prüften 27 Colistämme, die sie in drei Gruppen einteilten: Gruppe 1 umfaßte sehr stark agglutinable Bakterien, die sowohl normale Kaninchenseren wie Kaninchenimmunseren der Typhus- und Ruhrgruppe und auch Kaninchenimmunseren fremder Colistämme sehr stark zur Agglutination brachten. Diese Stämme besaßen eine geringe elektrische Ladung. In der Gruppe 2 waren solche Stämme, die nicht normales Kaninchenserum, sondern nur die benutzten Kaninchenimmunsera stark ausflockten. Gruppe 3 wies nur Stämme auf, die weder durch Normalseren noch durch Immunsera agglutiniert wurden. Da Immunseren im Vergleich zu Normalseren mehr Globuline enthalten, deuten die Verfasser das verschiedene agglutinatorische Verhalten der Gruppen folgendermaßen: Die Stämme aus Gruppe 1 waren sehr schwach geladen und wurden daher noch von dem „eiweißarmen" Normalseum agglutiniert, während die mittel-„eiweißarmen" Normalserum agglutiniert, während die mittelstark geladenen Stämme aus Gruppe 2 nicht mehr durch Normalseren, wohl aber durch globulinreiche Immunsera beeinflußt wurden. Diese physikalisch-chemische Erklärung gilt nicht für Agglutinationen anderer Bakteriengruppen, sondern nur für die uneinheitliche Art der Coliagglutination, die man nach Pesch und Simchowitz richtiger als Produkt der Stärke von elektrischer Ladung des ausflockenden Stammes und des Globulingehaltes des agglutinierenden Serums als durch Annahme gemeinsamer Rezeptoren auffassen muß.

Im gleichen Sinne ist vielleicht eine kurze Mitteilung von Tinozzi (1925) zu werten, der feststellte, daß Colistämme, die verschiedenen Seren gegenüber einen hohen Titer zeigten, im Vergleich zu anderen Colistämmen eine auffallend hohe Virulenz hatten. Gerade diese letzte Tatsache kann vielleicht für weitere Arbeiten auf diesem Gebiet richtungweisend sein. Denn viele andere Autoren haben festgestellt, daß Colistämme aus Krankheitsprozessen, die also als höchst virulent anzusehen sind, eine verhältnismäßig hohe Agglutination ergeben.

Zusammenfassung.

Es wurden 47 kulturell eingehend untersuchte Colistämme an drei Kaninchen-Immunseren geprüft. Serum 3 wurde mit einem auf Endo farblos wachsenden und nicht hämolysierenden Colistamm hergestellt. Bei Serum 4 war der benutzte Colistamm rotwachsend und hämolysierend. Und Serum 30 endlich ist mit einem auf Endo farblos wachsenden, aber hämolytischen Colistamm hergestellt worden. Bei den Agglutinationsversuchen ergab sich ebensowenig ein Zusammenhang zwischen Hämolyse und serologischem Verhalten wie zwischen Laktosespaltungsvermögen und serologischem Verhalten. Auffallend war die Tatsache, daß die Stämme 18 und 27 von allen drei Seren hoch agglutiniert wurden. Eine Deutung dieses Verhaltens ist nach Pesch und Simchowitz in dem Verhältnis der Stärke der elektrischen Ladung des ausflokkenden Stammes und des Globulingehaltes des agglutinierenden Serums zu erblicken.

Für die freundliche Ueberlassung der Arbeit sage ich Herrn Professor Dr. Selter meinen herzlichen Dank.

Ebenfalls danke ich seinem damaligen Assistenten, Herrn Dr. Minning, für seine vielseitigen Anregungen und Anleitungen.

Literaturverzeichnis.

Altmann u. Rauth: Experim. Studien über Erzeugung serologisch nachweisbarer Variationen beim Bact. Coli. Zs. f. Immunitätsf., B. 7, S. 629 (1910).

Amiradzibi: Zur Frage der Serumdiagnose des Bact. coli usw. Zs. f. Immunitätsf., Bd. 6, S. 338 (1910).

Bitter u. Gundel: Ueber die serologische Verwandtschaft der Coligruppe. Zs. f. Hyg., Bd. 104, S. 752 (1925).

Buchgraber u. Hilko: Ueber die Frage der Colihämolyse. Zbl. f. Bakt. I, Bd. 133, S. 449 (1935).

György: Beitrag zur Systematik der Paracolibazillen. Zbl. f. Bakt. Bd. 84, S. 321 (1920).

Hamburger u. Czickeli: Ueber indirekte Agglutinationsverwandtschaft. Wien. Klin. Wschr. 1924 I, S. 10.

Harada: Ueber typenspezifische Agglutination bei Colibazillen. Zs. f. Immunitätsf., Bd. 61, S. 197 (1929).

Hees: Beitrag zur Verwertung der Coliagglutination. Zbl. f. Bakt. I, Bd. 99, S. 19 (1926).

Jatta: Experim. Untersuchungen über die Agglutination des Typhusbazillus und der Mikroorganismen der Coligruppe. Zs. f. Hyg., Bd. 33, S. 185 (1900).

Löwenberg: Studien zur Frage der serologischen Einheitlichkeit der Colibazillen. Zbl. f. Bakt. Bd. 98, S. 439 (1926).

Meyer: Zur Theorie der Coli-Agglutination. Zs. f. Immunitätsf., Bd. 61, S. 232 (1929).

Meyer u. Löwenberg: Zur Frage der serologischen Einheitlichkeit der Colibazillen. Klin.Wschr. 1924, Bd. I, S. 836.

Pesch u. Simchowitz: Bakt. Bedeutung und theoret. Grundlagen der Coliagglutinationsreaktionen. Zs. f. d. ges. exp. Med., Bd. 50, S. 310 (1926).

Pfaundler: Eine neue Form der Serumreaktion auf Coli und Proteusbacillosen Zbl. f. Bakt. Bd. 23, S. 9, 71, 131 (1898).

Radziewsky: Beitrag zur Kenntnis des Bact. Coli. Zs. f. Hyg., Bd. 34, S. 369 (1900).

Rothenberger: Ueber Agglutination des Bact. Coli. Zs. f. Hyg., Bd. 34, S. 79 (1900).

Strunz: Coli-Agglutination mit tierischen Immunseren. Zs. f. Bakt. Bd. 99, S. 223 (1926).
Tinozzi: Beitrag zum Studium der Colibazillen in den Verdauungswegen, bes. in Bezug auf die perniziöse Anämie. Klin. Wschr. 1925 I, S. 1017.

Lebenslauf.

Als Sohn des Ingenieurs Paul Verhoeven wurde ich, Helmut Verhoeven, am 2. Dezember 1911 in Heeren Krs. Hamm i. W. geboren. Nach vierjährigem Volksschulbesuch kam ich auf das Realgymnasium zu Essen-Altenessen und bestand dort 1932 das Abitur. Zwei Semester studierte ich in München und 9 Semester in Bonn, wo ich April 1938 mein Staatsexamen ablegte.